

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 593 401

②1 N° d'enregistrement national :

86 17556

⑤1 Int Cl* : A 61 M 37/00.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16 décembre 1986.

③0 Priorité : US, 17 décembre 1985, n° 810.102.

⑦1 Demandeur(s) : CIBA-GEIGY AG. — CH.

⑦2 Inventeur(s) : Robert Andriola, Donald J. Moore et Henning Asche.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 31 du 31 juillet 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

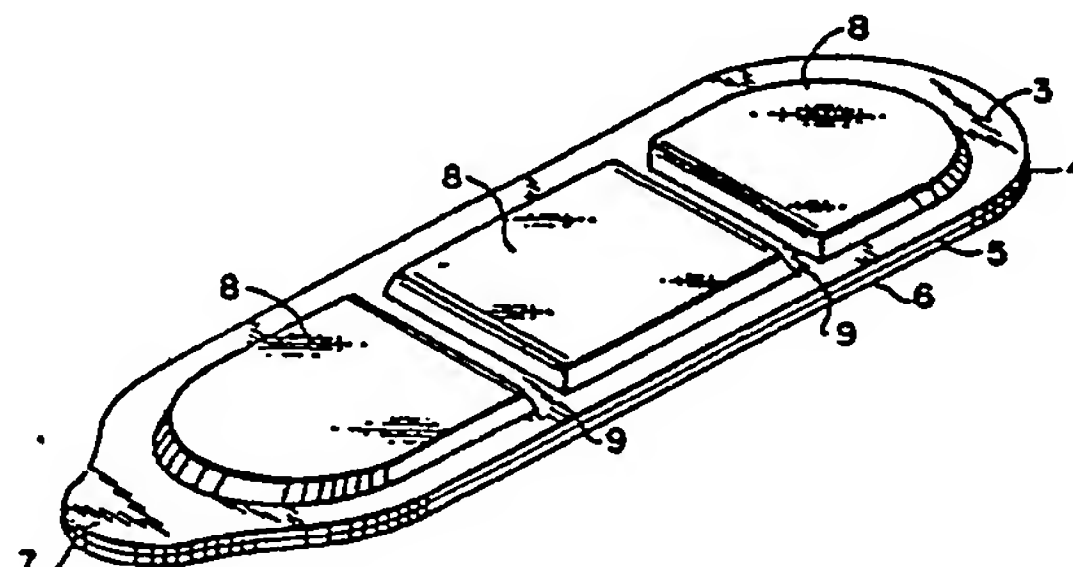
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin, Schimpf, Warcoin et Ahner.

⑤4 Emplâtres transdermiques et dermiques comportant plusieurs subdivisions.

⑤7 L'invention concerne des emplâtres transdermiques ou dermiques pour l'administration d'une quantité contrôlée de substance active qui se compose :

1. D'une couche de recouvrement 3 fermée et imperméable à la formulation de substance active;
2. D'une couche perméable 4 à la substance active, constituée d'une matière membraneuse, qui est liée sur un côté à la couche de recouvrement 3 et forme un réservoir pour la formulation de substance active;
3. D'un réservoir contenant la formulation de substance active;
4. D'une couche adhésive 5 sur le côté opposé de la couche perméable 4 à la substance active, qui est tournée vers la surface d'application; et
5. D'une couche protectrice éliminable 6 sur la couche adhésive,

et est caractérisée en ce que le réservoir pour la formulation de substance active est subdivisé en plusieurs chambres 8 par des jonctions 9 entre la couche de membrane 4 et la couche de recouvrement 3.



FR 2 593 401 - A1

EMPLATRES TRANSDERMIQUES ET DERMQUES COMPORTANT PLUSIEURS
SUBDIVISIONS

L'invention concerne des emplâtres transdermiques ou
dermiques pour l'administration d'une quantité de
5 substance active contrôlée, qui se composent :

(1) d'une couche de recouvrement fermée et
imperméable à la formulation de substance active,

(2) d'une couche perméable à la substance active, en
une matière membraneuse qui est liée à un côté de la
10 couche de recouvrement et forme un réservoir pour la
formulation de substance active comportant plusieurs chambres,

(3) de chambres séparées contenant la formulation de
substance active,

(4) d'une couche adhésive sur le côté opposé de la
15 couche perméable à la substance active, qui est tournée
vers la surface d'application, et

(5) d'une couche protectrice éliminable sur cette
couche adhésive.

Depuis quelques temps, les emplâtres pour
20 l'administration de substances actives par absorption
systémique à travers la peau (administration
transdermique) ont pris de l'importance. Avec le temps, de
plus en plus de médicaments actifs par voie systémique et
pouvant être administrés par voie transdermique sont
25 apparus. L'avantage de ce mode d'administration consiste
dans le passage des substances actives dans les vaisseaux
en évitant le tractus gastro-intestinal. Le passage à
travers le système hépatique est évité, avant que la
substance n'ait atteint son but. On peut en outre

administrer par voie transdermique des substances qui ne doivent habituellement être administrées que par le médecin, ce qui facilite l'automédication.

L'automédication présuppose l'observation précise
5 des prescriptions d'utilisation par les malades et la stabilité au stockage de la substance active. Elle présente comme inconvénients des modifications physiques ou chimiques de la substance active, des adjuvants ou des systèmes de support au cours de la période de stockage ou
10 au cours de l'utilisation. En particulier, il est nécessaire que l'emplâtre soit appliqué sur la peau de manière régulière et soit ajusté parfaitement, sans former de plis.

Dans les systèmes sous forme d'emplâtres
15 transdermiques connus, qui sont décrits dans les brevets US Nos 3.996.934, 3.797.494, 3.742.951 et 3.598.122; la substance active ou la préparation de médicament sont contenues dans une "poche" qui est formée par la couche de recouvrement non perméable et par la couche de membrane,
20 laquelle est munie pour sa part, d'une couche protectrice éliminable. Cette couche protectrice est enlevée par le malade lors de l'application de l'emplâtre sur la peau.

Les emplâtres transdermiques et même les emplâtres dermiques connus présentent fréquemment l'inconvénient que
25 la substance active ou la préparation médicamenteuse descend à l'intérieur du réservoir et se rassemble au point le plus profond du système. Le même effet peut également se produire lorsque l'emplâtre n'est pas conservé en position plane. Cet inconvénient est
30 particulièrement important dans le cas d'emplâtres qui ont une surface du réservoir de substance active supérieure à 30 cm². En outre, le malade doit veiller, dans des systèmes d'une telle dimension, à un ajustement précis de l'emplâtre et à une répartition régulière de la
35 préparation de substance active dans le réservoir sur la

surface de contact avec la peau. Ces prescriptions d'utilisations ne sont pas observées par tous les malades.

Dans le cas d'un mauvais ajustement de l'emplâtre et d'une répartition irrégulière de la substance active ou de la préparation de substance active dans le réservoir, la vitesse de passage et la quantité traversant de l'emplâtre dans la peau diminue. Ainsi, certaines parties de la peau recouverte par l'emplâtre sont sous-approvisionnées. Dans le cas d'une vitesse de passage à travers la membrane plus élevée que la vitesse d'absorption de la peau, une fraction considérable de la substance active est perdue en raison de la concentration locale. Dans le cas d'une vitesse de passage plus faible que la vitesse d'absorption, les parties sous-approvisionnées de la peau reçoivent une quantité de substance active plus faible que prévue.

En particulier, dans le cas d'emplâtres de grande dimension avec des préparations de substances actives semi-solides ou liquides qui sont appliquées sur des parties du corps qui se trouvent le plus souvent en position verticale, l'accumulation de la substance active ou de la préparation médicamenteuse dans les parties les plus basses du réservoir de substance active pose un problème.

L'invention concerne des emplâtres thérapeutiques dermiques et transdermiques, qui permettent de surmonter les problèmes et inconvénients décrits ci-dessus.

En particulier, l'invention se propose de fournir des emplâtres thérapeutiques dermiques et transdermiques, qu'il suffit au malade d'appliquer sur la peau, sans qu'il ait à répartir ultérieurement, par exemple en les pressant plusieurs fois, la substance active ou la préparation de substance active.

La présente invention se propose en outre de fournir des emplâtres thérapeutiques dermiques ou transdermiques,

qui peuvent être placés dans n'importe quelle orientation, aussi bien horizontalement que verticalement.

Un autre but de l'invention consiste en les possibilités d'utilisation inconnues jusqu'à présent d'excipients pour préparation de substance active pour des systèmes thérapeutiques transdermiques ou dermiques.

Ces buts sont atteints par la présente invention qui a pour objet des emplâtres thérapeutiques transdermiques ou dermiques dans lesquels le réservoir en forme de poche, qui contient la substance active ou la préparation de substance active, est subdivisé en "poches" ou chambres plus petites, séparées les unes des autres.

L'invention concerne des emplâtres transdermiques ou dermiques pour l'administration d'une quantité contrôlée de substance active qui se composent

(1) d'une couche de recouvrement fermée et imperméable à la formulation de substance active,

(2) d'une couche perméable à la substance active, constituée d'une matière membraneuse, qui est liée sur un côté à la couche de recouvrement et forme un réservoir pour la formulation de substance active,

(3) d'un réservoir contenant la formulation de substance active,

(4) d'une couche adhésive sur le côté opposé de la couche perméable à la substance active, qui est tournée vers la surface d'application, et

(5) d'une couche protectrice éliminable sur la couche adhésive,

caractérisés en ce que le réservoir pour la formulation de substance active est subdivisé en plusieurs chambres par des jonctions entre la couche de membrane et la couche de recouvrement.

Les emplâtres conformes à l'invention sont illustrés par les dessins annexés, dans lesquels la même numérotation désigne les mêmes objets. Les dessins

illustrent l'invention sans la limiter.

Les figures 1 et 3 représentent deux emplâtres de l'état de la technique, vus de dessus ;

5 les figures 2 et 4 représentent ces emplâtres en coupe transversale ;

les figures 5 à 8 représentent quatre modes de réalisation d'emplâtres conformes à l'invention en coupe transversale ;

10 les figures 9 à 12 représentent le mode de réalisation de la figure 8 sous divers angles ;

les figures 13 à 15 représentent le mode de réalisation des figures 8, 10 et 11 avec des systèmes à quatre chambres, sous divers angles ;

15 la figure 16 est identique à la figure 10, cependant, dans ce mode de réalisation, des substances actives et/ou préparations de substances actives différentes sont contenues dans les chambres ;

20 la figure 17 représente un mode de réalisation dans lequel les couches peuvent être rabattues les unes sur les autres ;

la figure 18 représente le mode de réalisation de la figure 17, après rabattement des couches ;

25 la figure 19 représente un mode de réalisation avec une chambre en réservoir ou une chambre présentant une plus forte accumulation de substance active, vue de dessus; et

la figure 20 représente le mode de réalisation correspondant à la figure 19 en coupe transversale.

30 La présente invention concerne un emplâtre dermique ou transdermique amélioré, dans lequel la substance active ou la préparation de substance active se trouve dans un réservoir de substance active. L'amélioration consiste principalement dans le fait de subdiviser le réservoir de substance active (voir le chiffre 2 sur les figures 1 à 4)

35 en plusieurs chambres (voir le chiffre 8 sur les figures 5

à 17).

Les emplâtres connus jusqu'à présent (voir figures 1 à 4) se composent d'une couche de recouvrement protectrice 3, d'une membrane poreuse perméable 4, qui forment ensemble le réservoir de substance active 2, d'une couche adhésive 5 sur la surface de la membrane poreuse 4 et d'une feuille protectrice éliminable 6 sur la couche adhésive 5.

La couche adhésive peut s'étendre sur toute la surface du réservoir 2 (voir figure 2). Une certaine surface de la membrane peut également être exempte de matière adhésive (voir le chiffre 21, figure 4). Comme on le voit sur les figures 5 à 16, l'invention concerne un emplâtre dans lequel le réservoir de substance active 2 est subdivisé en plusieurs chambres 8 séparées les unes des autres par des jonctions 9, par exemple par des traverses, des cordons de scellement ou des cordons de soudure. La languette 7 n'est pas représentée sur les figures 5, 6 et 7.

La surface de chacune des diverses chambres 8 ne doit pas dépasser 30 cm^2 , de préférence $26,7 \text{ cm}^2$, en particulier 20 cm^2 , et surtout $13,3 \text{ cm}^2$. La plus grande distance entre le centre de gravité 10 d'une des chambres isolées (voir figure 5) et la limitation 20 de cette chambre ne doit pas dépasser 2,7 cm, de préférence 2,55 cm, en particulier 2,23 cm, et surtout 1,78 cm. Le périmètre de chacune des diverses chambres de substance active ne doit pas dépasser 4,04 fois la racine carrée de la surface d'une chambre. La forme de chacune des chambres de substance active isolée est quelconque, tandis que les distances et le périmètre indiqués ne s'appliquent pas à des systèmes dans lesquels les chambres sont séparées par un système de cercles concentriques (voir figure 6) ou ont une disposition polygonale ou rectangulaire avec un périmètre plus faible.

Des formes géométriques préférées de l'emplâtre conforme à l'invention, sans la languette 7 avec laquelle la couche protectrice peut être éliminée, sont : ovales, elliptiques, circulaires ou rectangulaires ou analogues à un rectangle avec deux languettes arrondies se faisant face (voir figure 8). D'autres formes sont également possibles. On préfère particulièrement des formes circulaires et rectangulaires avec deux extrémités opposées arrondies, dont l'une peut être étirée pour former une languette.

Les limites des diverses chambres à substance active, voir les nervures 9, 12 et 13 dans les diverses figures, peuvent avoir des orientations quelconques. Une disposition radiale de lignes droites depuis le centre de gravité de l'emplâtre dans son ensemble ou depuis le centre du cercle est préférée. On préfère également des limites verticales ou horizontales, ou des limites formant des angles obliques. Des combinaisons de cette disposition sont également possibles, en particulier dans des modes de réalisation dans lesquels des cercles concentriques constituent les limites des chambres de substance active.

La subdivision en plusieurs chambres offre en outre l'avantage que l'on peut faire varier l'excipient de la substance active. On peut utiliser des excipients moins visqueux et plus fluides que les pommades visqueuses utilisées jusqu'à présent. Par conséquent, les chambres peuvent contenir des formules de substance active dont la vitesse de libération peut varier davantage et qui permettent un contrôle plus précis de la libération de substance active sur la peau. On peut utiliser n'importe quel excipient pharmaceutique qui ne libère pas la substance active sur la membrane poreuse 4 et qui ne donne pas lieu à des interactions avec la membrane 4 et/ou avec la couche de recouvrement 3.

Un autre avantage consiste en ce que l'on peut faire

varier la libération de substance active par (1) des substances actives différentes dans les diverses chambres, (2) des concentrations en substance active différentes dans les diverses chambres, (3) des excipients pharmaceutiques différents dans les diverses chambres qui permettent des vitesses de passage différentes, (4) des adjuvants ou aditifs tels que des agents améliorant la pénétration différents dans diverses chambres, mais le cas échéant non dans toutes les chambres, et/ou (5) des matières de membrane différentes ayant des perméabilités différentes dans les diverses chambres. En faisant varier localement la couche adhésive sur la membrane qui recouvre les diverses chambres, on peut en outre faire varier la libération de substance active.

Grâce aux possibilités de variation indiquées, on peut régler la libération de substance active de l'emplâtre d'une manière encore plus précise, de telle sorte que l'on obtient des valeurs déterminées, sûres et reproductibles.

On peut également remplir diverses chambres avec diverses substances actives, qui doivent être administrées selon les possibilités successivement ou dans un autre ordre déterminé. L'automédication de préparations qui devraient sans cela être administrées séparément est facilitée par leur association dans un système thérapeutique. Grâce à la séparation en plusieurs chambres de substances actives on peut réunir deux substances actives ou davantage ou divers excipients qui sans cela ne pourraient pas être combinés dans un système à une seule chambre en raison de possibilités d'interactions dans un seul système thérapeutique.

Les systèmes thérapeutiques conformes à l'invention sous forme d'emplâtres peuvent être utilisés pour de nouveaux modes d'administration avec une libération contrôlée et retardée. Par exemple, dans un système à

trois chambres conforme aux figures 19 et 20, deux
chambres ont une concentration de base de la substance
active. La troisième chambre contient une concentration
plus élevée. A l'aide d'une membrane 13 que l'on peut
5 faire éclater, imperméable à la substance active, que l'on
fait éclater avant ou pendant l'application de la
substance active et d'une membrane 12 perméable, que l'on
ne peut pas faire éclater, qui délimite les chambres ayant
des concentrations en substance active faibles et plus
10 élevées, ou d'une membrane non poreuse 14 qui recouvre les
chambres ayant la concentration la plus élevée en
substance active en plus ou à la place de la membrane
poreuse 4, on peut utiliser comme réservoir les chambres
ayant la concentration la plus élevée en substance active,
15 qui maintiennent la concentration de la substance active
dans les chambres ayant la teneur en substance active la
plus faible à un niveau approprié pendant une durée
prolongée. Si l'on renonce dans de tels systèmes à la
couche non poreuse, on peut mettre à profit les
20 différences dans les vitesses de pénétration et
d'absorption en raison de différences de concentration
pour la production d'une dose initiale plus élevée
s'abaissant ensuite à la dose d'entretien.

L'administration d'une dose initiale accrue en un
25 temps donné, puis d'une dose d'entretien convient en
particulier lors de l'utilisation de certaines substances
actives telles que la nitroglycérine.

De tels programmes d'utilisation ne pouvaient être
réalisés jusqu'à présent avec un système à une seule
30 chambre. Dans le cas de l'utilisation de système à
plusieurs chambres, avec une teneur en substance active
différente dans les diverses chambres, on peut réaliser la
libération réglée dans le temps de doses différentes.

Dans le cas de l'utilisation d'un emplâtre contenant
35 25 % de la quantité théorique de nitroglycérine dans deux

chambres de même grandeur, d'un système à trois chambres et avec 100 % dans la troisième chambre, le malade reçoit une dose initiale pendant 16 heures. Au bout de ce temps, les chambres ayant la teneur la plus basse en substance active sont pratiquement vidées, tandis que la chambre dont la teneur en substance active est la plus élevée dispose encore d'une quantité résiduelle. Cette quantité résiduelle suffit pour maintenir le niveau thérapeutique jusqu'à ce que 24 heures se soient écoulées.

10 Cette méthode d'utilisation présente des avantages lorsque, dans le cas de l'administration orale habituelle, la dose initiale nécessaire conduit à des effets secondaires, mais que cependant l'administration une fois par jour est nécessaire, en particulier dans le cas de
15 personnes âgées..

Un autre avantage des emplâtres avec des membranes capables d'éclater entre les chambres est qu'ils conviennent pour des formules qui doivent être appliquées peu de temps après leur préparation. Dans ce cas, les
20 emplâtres sont munis de diverses substances actives et/ou excipients dans diverses chambres. Les nervures ou cordons de scellement qui se trouvent entre les chambres sont brisés et le contenu passe de l'une dans l'autre. L'emplâtre peut alors être appliqué.

25 Un autre mode de réalisation est constitué par des emplâtres contenant diverses substances actives mélangeables avant l'application dans diverses chambres, l'emplâtre pouvant être replié sur lui-même conformément aux figures 17 et 18 après élimination de la couche
30 protectrice. Ainsi, deux chambres disposées côte à côte sont amenées l'une sur l'autre, leur contenu pouvant alors être mélangé. Dans cette disposition, l'emplâtre ressemble aux systèmes décrits, mais il a la caractéristique supplémentaire que des couches de membrane et des couches
35 adhésives sont disposées parallèlement entre les

réservoirs.

Les systèmes thérapeutiques conformes à l'invention sont fabriqués d'une manière connue en soi. En particulier, les jonctions, par exemple les nervures ou les cordons de scellement entre les diverses chambres, en particulier lorsque ceux-ci ne sont pas susceptibles d'être détruits par éclatement, sont soudés à la chaleur. Tous les procédés connus pour la fabrication d'emplâtres transdermiques et dermiques peuvent être utilisés.

Le système thérapeutique dermique et transdermique conforme à l'invention peut être utilisé pour l'application de substances actives quelconques sur la peau. Seules peuvent être utilisées des substances actives qui sont soit absorbées en quantité suffisante à travers le derme (le cas échéant avec addition d'agents améliorant la pénétration) et/ou sont contenues dans le système pour la réalisation d'une concentration en substance active suffisante pour l'action systémique ou qui permettent d'obtenir localement un effet thérapeutique. Toutes les substances actives doivent être capables de traverser la membrane poreuse et la couche adhésive qui fixe l'emplâtre sur la peau ou les muqueuses.

Pour les modes de réalisation de l'invention, on peut utiliser tous les médicaments systémiquement actifs, qui sont absorbés par la surface du corps munie de l'emplâtre, en observant les indications de dose et les prescriptions d'emploi connues. Les doses à utiliser dépendent de la substance active à appliquer. Des médicaments systémiquement actifs appropriés sont par exemple des substances antibactériennes telles que des pénicillines, des tétracyclines, des oxytétracyclines, des chlorotétracyclines, le chloramphénicol ou des sulfamides, des sédatifs et/ou hypnotiques tels que le pentobarbital sodique, le phénobarbital, le sécobarbital sodique, la codéine, l'alpha-bromisovalérylurée, le carbromal ou le

phénobarbital sodique, des médicaments psychotoniques tels que l'indolacétate de 3-(2-aminopropyl) ou l'indolacétate de 3-(2-aminobutyl), des anti-hypertenseurs tels que la réserpine, des tranquillisants tels que le chlorhydrate de chlorpromazine ou le chlorhydrate de thiopropazate, des hormones telles que des adrénocortico-stéroïdes, comme par exemple le 6 α -méthylprednisolène, des agents stéroïdiens androgènes tels que la méthyltestostérone et la fluoxymestérone, des agents stéroïdiens oestrogènes tels que l'oestrone, le 17 β -oestradiol et l'éthinylloestradiol, la progestérone ou la noréthindrone, la thyroxine, des antipyrétiques tels que l'aspirine, le salicylamide ou le salicylate de sodium, la morphine et d'autres analgésiques à base de morphine, des antidiabétiques tels que l'insuline, des agents vasodilatateurs tels que la nitroglycérine, des glycosides cardiaques tels que la digitoxine, ou la ouabine, des anticholinergiques tels que l'atropine, le bromure de méthscopolamine, la hyoscyamine ou la méthsocopoline associée à du phénobarbital, des agents antipaludéens tels que la 4-aminoquinoléine, la 9-aminoquinoléine ou la pyriméthamine ou des additifs alimentaires tels que des vitamines, des acides aminés essentiels et des graisses essentielles.

Un grand choix de médicaments actifs localement peuvent être utilisés pour les modes de réalisation de la présente invention. Ces substances actives sont par exemple des agents antisudoraux tels que le chlorure d'aluminium, des désodorants tels que l'hexachlorophène ou le chlorure de méthylbenzéthonium, des astringents tels que l'acide tannique, des kératolytiques tels que l'acide benzoïque, l'acide salicylique, le résorcinol, l'iodochlorhydroxyquine, des agents antifongiques tels que le tolnaftate, la griséofulvine, la nystatine et l'amphotéricine, des anti-inflammatoires du type corticostéroïdes tels que l'hydrocortisone, l'acétate

d'hydrocortisone, la prednisolone, la méthylprednisolone, le triamcinolonacétonide, la fluorocortisone, la flurandrénolone, le fluméthasone, le phosphate de dexaméthasone sodium, la bêtaméthasone, le valérate de bêtaméthasone, le fluocinolacétonide, la fluormétholone, ainsi que le chlorhydrate de pramoxine, des antinéoplasiques tels que le méthotrexate, ainsi que des agents antibactériens tels que la bacitracine, la néomycine, l'érythromycine, le chlorhydrate de tétracycline, le chloramphénicol, l'oxytétracycline, la polymyxine B, le nitrofuraxone, le méfénide, l'hexachlorophène, le chlorure de benzalconium, le chlorure de cétalconium, le chlorure de méthylbenzéthonium et le sulfate de néomycine.

Dans l'énumération ci-dessus des substances actives, la désignation "systémique" ou "locale" est arbitraire pour quelques substances actives, car certaines substances actives peuvent agir aussi bien localement que systémiquement.

On peut également utiliser les dérivés pharmaceutiquement acceptables des substances actives précédemment mentionnées, par exemple des éthers, des esters, des amides, des acétals, des sels, etc. ou des formules avec ces dérivés et substances actives, qui possèdent les perméabilités et les propriétés de transport désirées. Les substances actives mentionnées et leurs dérivés peuvent être utilisés aussi bien isolément qu'en association avec d'autres substances actives.

Les dérivés qui sont transformés en les substances actives par transformation par des enzymes de l'organisme à l'intérieur de l'organisme sont particulièrement appropriés.

Les substances actives mentionnées peuvent être présentes dans les chambres à substance active sans adjuvants ou de préférence avec des adjuvants. Comme

adjuvants et/ou matières de support appropriés, on citera ceux qui laissent la substance active et le système thérapeutique chimiquement inchangés et n'exercent pas d'effets secondaires sur le malade. Des matières de support appropriées sont par exemple de l'eau stérile, une solution saline aqueuse isotonique, du détrose dans de l'eau ou une solution saline, des produits de condensation de l'huile de ricin et de l'oxyde d'éthylène, environ 30 à 35 moles d'oxyde d'éthylène étant condensés avec une mole d'huile de ricin, des triesters liquides du glycérol avec des acides gras de faible masse moléculaire, des alcanols inférieurs, des huiles naturelles telles que l'huile de maïs, l'huile d'arachide, l'huile de sésame, etc., des hydrocarbures tels qu'une huile minérale de qualité pharmaceutique, des silicones, des émulsionnants tels que des mono- ou diglycérides d'acides gras, des dérivés d'acide phosphatidique tels que la lécithine, ou la céphaline, des polyalkylèneglycols tels que le polyéthylèneglycol, des phases aqueuses additionnées d'un gonflant tels que la carboxyméthylcellulose sodique, l'alginate de sodium, la polyvinylpyrrolidone, etc., auxquelles on peut encore ajouter des dispersants et des émulsionnants tels que la lécithine, du polyoxyéthylène, etc. Les adjuvants peuvent en outre contenir des aditifs tels que des conservateurs, des stabilisants, des mouillons, des émulsionnants, etc.

La substance active peut en outre être mélangée dans des chambres à substance active avec des agents favorisant l'écoulement, qui augmentent par exemple la vitesse d'écoulement à travers la membrane et/ou la peau, par exemple à des agents améliorant la pénétration. Des agents améliorant la pénétration appropriés sont sans action ni réaction nuisibles sur les malades, sur la substance active elle-même (modifications chimiques) ou sur le système thérapeutique utilisé. L'agent favorisant

l'écoulement, en particulier l'agent de pénétration utilisé, peut être mélangé avec d'autres adjuvants pharmaceutiquement acceptables. Des agents de pénétration appropriés sont de préférence des monoalcools saturés ou insaturés, aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques en C_4-C_{12} , par exemple l'hexanol ou le cyclohexanol, des hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques en C_5-C_{12} , par exemple l'hexane, le cyclohexane, l'isopropylbenzène, etc., des aldéhydes et cétones cycloaliphatiques ou aromatiques en C_4-C_{10} , tels que la cyclohexanone, l'acétamide, un N,N-di(alkyle inférieur)acétamide tel que le N,N-diméthyl- ou le N,N-diéthylacétamide, un (alcanoyle en $C_{10}-C_{20}$)amide, par exemple le N,N-diméthyllauroylamide, une 1-n-(alkyle en $C_{10}-C_{20}$)azacycloheptane-2-one, par exemple la 1-n-dodecylazacycloheptan-2-one (Azon[®], Nelson), ou le N-2-hydroxyéthylacétamide, et en outre des agents de transport et/ou des agents améliorant la pénétration tels que des esters aliphatiques, cycloaliphatiques et aromatiques, un sulfoxyde de N,N-di(alkyle inférieur), des huiles insaturées, des hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques halogénés ou nitrés, des salicylates, des silicates de polyalkylèneglycol ainsi que des mélanges de ceux-ci.

La quantité de substances actives contenue dans l'emplâtre pour obtenir un effet thérapeutique dépend de nombreux facteurs, entre autres de la dose nécessaire, de la perméabilité de la matière de membrane et de la couche adhésive déterminant la vitesse de passage et de la durée pendant laquelle l'emplâtre est fixé sur la peau ou les muqueuses. Comme l'objet de la présente invention trouve son utilisation dans la libération contrôlée et retardée de substance active, qui s'étend sur une durée supérieure à un jour, il n'existe à proprement parler pas de limite supérieure en ce qui concerne la quantité maximale de

substance active contenue dans l'emplâtre. La quantité de substance active minimale est fixée par l'exigence suivante, c'est-à-dire que des quantités suffisantes de substances actives doivent être contenues dans l'emplâtre pour maintenir la dose minimale. Une telle dose minimale thérapeutique est, dans le cas de l'atropine, chez l'homme adulte, de 20 à 600 microgrammes par jour. Par conséquent, un emplâtre qui doit être fixé pendant une semaine sur la peau avec de l'atropine, doit contenir au moins 3,5 mg d'atropine. D'autres systèmes thérapeutiques contiennent, pour une application d'une semaine ou même d'un mois, des quantités de substance active modifiées en conséquence.

Comme substances actives utilisables, on citera en particulier la nitroglycérine, la scopolamine, l'oestradiol et l'Arecoline pour les systèmes thérapeutiques dermiques et transdermiques conformes à l'invention.

Il n'existe pratiquement aucune limite supérieure à la teneur en substance active dans les diverses chambres, car la vitesse de libération est déterminée par la composition de la membrane poreuse et de la couche adhésive. La concentration doit par contre être suffisamment élevée lorsque la substance active doit diffuser de l'excipient pharmaceutique à travers la membrane. Pour garantir la diffusion d'une quantité suffisante de substance active par unité de surface par unité de temps, on utilise, le cas échéant, un emplâtre de taille appropriée. On préfère des systèmes saturés. Les systèmes qui libèrent la substance active à une concentration active sur une surface suffisamment petite compte tenu de critères médicaux, esthétiques et pratiques sont encore plus avantageux. Ces critères sont généralement connus pour les systèmes thérapeutiques transdermiques.

La matière de membrane contenue dans les systèmes

thérapeutiques transdermiques et dermiques conformes à l'invention est connue et elle peut être conçue comme une formation spongieuse ayant une structure de squelette poreuse en matière polymère, dans laquelle sont dispersés des espaces intermédiaires et des pores reliés entre eux. Les matières de membrane qui règlent la vitesse de libération peuvent être constituées d'une matière isotrope ayant une structure homogène ou d'une matière anisotrope ayant une structure non homogène. Ces matières existent dans le commerce et peuvent être fabriquées de diverses manières, par exemple comme décrit par R.E. Kesting, Synthetic Polymer Membranes, McGraw Hill, Chapitres 4 et 5, 1971, J.D. Ferry, Ultrafiltration Membranes, Chemical Review, Vol. 18, page 373, 1984.

Des matières de membrane ayant 5 à 95 % d'espaces vides et une taille de pores effective de $1,0 \times 10^{-9}$ m à $1,0 \times 10^{-4}$ m conviennent particulièrement. Des matières de membrane ayant des tailles de pores inférieures à $5,0 \times 10^{-9}$ m conviennent principalement pour la diffusion moléculaire. Pour obtenir des résultats optimaux, on renverra à l'état de la technique et aux modes de réalisation connus avec des matières de membrane connues et une configuration connue, qui assurent une vitesse de libération optimale de la substance active. En particulier, la matière de membrane doit être chimiquement résistante vis-à-vis de la substance active et des excipients pharmaceutiques utilisés, et doit être elle-même non toxique.

On trouvera dans ce qui suit une énumération de matières de membrane appropriées qui ne ne doit pas être considérée comme exhaustive :

Des polycarbonates, par exemple des polyesters linéaires de dérivés de l'acide carbonique qui contiennent des groupes carbonates dans la chaîne du polymère, peuvent être obtenus par exemple par réaction d'hydrocarbures

aromatiques dihydroxylés avec le phosgène. Ces matières peuvent être obtenues sous la marque Lexan® de General Electric ;

5 des polychlorures de vinyle, par exemple le PVC vendu sous la marque Geon® 121 de la société Goodrich ;

des polyamides du type polyhexaméthylène adipamide ou les polyamides qui sont connus sous le nom générique de "Nylon". Une matière particulièrement appropriée est vendue sous la marque Nomex® par DuPont ;

10 des copolymères de l'acide acrylique, par exemple ceux qui sont vendus sous la marque Dynel® et qui se composent à 60 % environ de polychlorure de vinyle et à 40% environ d'acrylonitrile, ainsi que des copolymères styrène-acrylonitriques et analogues ;

15 des polysulfones ayant des groupes diphénylsulfones dans la chaîne linéaire. Ces polymères sont vendus par Union Carbide sous la marque P-1700 ;

des polymères halogénés tels que des polyfluorures de vinylidène qui sont vendus par exemple sous la marque Kynar® par la société Pennwalt ;

20 des polyfluorures de vinyle qui sont vendus sous la marque Tedlar® par DuPont, ainsi qu'un polyfluorohalo-carbure vendu sous la marque Aclar® par Allied Chemical ;

des polychloréthers, qui sont vendus sous la marque Penton® par Hercules, ainsi que d'autres polymères thermoplastiques analogues ;

des polyacétals, tels que les polymères du polyformaldéhyde, vendus par DuPont sous la marque Delrin®, etc.

30 des résines d'acide acrylique telles que le polyméthacrylate de méthyle, le polyméthacrylate de n-butyle, etc.

35 D'autres polymères, tels que des polyuréthanes, des polyimides, des polybenzimidazoles, le polyacétate de vinyle, des polyéthers aromatiques et aliphatiques, des

esters cellulosiques, par exemple le triacétate de cellulose, la cellulose, le Colledion® (nitrate de cellulose à 11 % d'azote), des résines époxy, des polyoléfines tels que le polyéthylène-polypropylène, le caoutchouc poreux, la polyvinylpyrrolidone, le polyalcol vinylique réticulé transversalement, des copolymères de vinylpyrrolidone et d'alcools vinyliques. Des structures de polyélectrolytes qui se composent de deux polymères associés ioniquement, tels que décrits dans les brevets US-3.549.016 et 3.546.142, des dérivés du polystyrène tels que des polystyrènesulfonates de sodium, et des chlorures de polyvinylbenzyltriméthylammonium, des polyméthacrylates d'hydroxyéthyle, des éthers polyisobutylvinyliques et des polymères analogues peuvent également être utilisés.

D'autres copolymères, qui peuvent être obtenus par copolymérisation de diverses quantités des monomères qui sont à la base des polymères cités, peuvent également être utilisés pour la préparation de la matière de membrane déterminant la vitesse de libération.

Alors que les jonctions entre les chambres, par exemple les nervures ou les cordons de scellement, peuvent avoir des épaisseurs quelconques, en particulier 0,01 à 7 millimètres, l'épaisseur de la membrane déterminant la vitesse de libération est déterminée par sa structure chimique, sa porosité et son nombre dans le cas d'associations. Pour les modes de réalisation préférés, des épaisseurs de 20 à 200 microns sont appropriées.

Pour la couche adhésive, on peut utiliser des matières adhésives utilisables en dermatologie, sensibles à la pression. Des matières adhésives appropriées sont par exemple des résines d'acide acrylique ou d'acide méthacrylique, par exemple des polymères de l'acide acrylique ou de l'acide méthacrylique estérifiés avec des alcools tels que le n-butanol, le n-pentanol, l'isopentanol, le 2-méthylbutanol, le 1-méthylbutanol, les

1-, 2- ou méthylpentanol,, le 2-éthylbutanol,
l'isooctanol, le n-décanol, ou le n-dodécanol, ou des
copolymères de ces esters de l'acide acrylique ou de
l'acide méthacrylique avec des monomères contenant des
5 groupes éthylène tels que l'acide acrylique lui-même,
l'acide méthacrylique, l'acrylamide, le méthacrylamide, le
n-alcoxyméthacrylamide, le N-alcoxyméthylméthacrylamide,
le N-tert-butylamide, l'acide itaconique, l'acétate de
vinyle, un amide alkylmaléique N-ramifié dans lequel le
10 groupe alkyle ramifié a 10 à 24 atomes de carbone, des
diacrylates de glycol ou des mélanges de ceux-ci, un
caoutchouc naturel ou synthétique tel que le styrène
butadiène, l'éther butylique, le néoprène, le
polyisobutylène, le polybutadiène et le polyisoprène, le
15 polyacétate de vinyle, les résines urée-formaldéhyde, les
résines résorcine-formaldéhyde, des dérivés de la
cellulose tels que l'éthylcellulose, la méthylcellulose,
la nitrocellulose, l'acétobutyrate de cellulose et la
carboxyméthylcellulose ainsi que les colles naturelles
20 telles que la gomme guar, la gomme arabique, la pectine,
l'amidon, la dextrine, l'albumine, la gélatine, la
caséine, etc. Les adhésifs indiqués peuvent encore être
additionnés d'épaississants et de stabilisants.

Pour les emplâtres conformes à l'invention, on peut
25 utiliser n'importe quelle couche de recouvrement
imperméable, souple ou rigide, par exemple la cellophane,
l'acétate de cellulose, l'éthylcellulose, des copolymères
acétate de vinyle-chlorure de vinyle, le polyéthylène-
téréphtalate, le nylon, le polyéthylène, le polypropylène,
30 le polychlorure de vinyle ou une feuille d'aluminium. On
préfère une couche de recouvrement imperméable, souple,
qui s'adapte à la forme de la partie du corps concernée,
sur laquelle est appliqué l'emplâtre. La souplesse de la
couche de recouvrement facilite l'ajustement de l'emplâtre
35 et par conséquent également la libération de la substance

active.

Pour empêcher une libération prématurée de la substance active à travers la surface de la couche adhésive sensible à la pression, la couche adhésive est protégée par des couches protectrices telles que des films ou des feuilles. On peut également munir la face supérieure de la couche de recouvrement d'un adhésif et enrouler l'emplâtre d'une manière appropriée. Pour améliorer la stabilité et l'aptitude au stockage des substances actives, l'emplâtre est scellé avec des couches appropriées telles que des films de polyéthylène téréphtalate, sous atmosphère de gaz inerte, de préférence sous azote.

Pour l'utilisation locale de l'emplâtre, celui-ci est appliqué directement sur le morceau de peau à traiter, grâce à quoi une quantité thérapeutiquement active de substance active passe sur la peau à traiter. Pour l'application systémique de substances actives, on applique l'emplâtre sur des parties quelconques de la peau, par exemple dans le bas du dos, sur la poitrine, la fesse, le bras, etc. L'emplâtre peut également être appliqué sur les muqueuses de la bouche, par exemple sur le palais ou les muqueuses bucales.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter :

Exemple 1 : Fabrication d'un système thérapeutique transdermique

On fabrique une formule de substance active pour le réservoir de substance active par dispersion de nitroglycérine à 10 % sur lactose dans de l'huile de silicone avec de la silice colloïdale comme stabilisant de la suspension, la concentration finale de la nitroglycérine étant ajustée à 5 % P/P.

On verse sur une couche de polychlorure de vinyle découpée de 100 microns d'épaisseur une solution d'adhésif

de contact à base de silicone dans de l'hexane. Après séchage de l'adhésif, on applique la couche adhésive sur une membrane d'une épaisseur de 50 microns en copolymère éthylène acétate de vinyle (EVA), une bande restante exempte d'adhésif sur un côté.

5 On applique les unes à côté des autres du côté exempt d'adhésif de la membrane d'EVA trois portions d'un gramme chacune de suspension de nitroglycérine et on les recouvre d'une couche de recouvrement constituée d'un film de 60 microns d'épaisseur en polyéthylène téréphtalate aluminisé, muni d'une couche thermosoudable d'EVA. L'ensemble de la couche de revêtement est soudé à chaud comme illustré sur la figure 8, à la périphérie et entre les diverses portions de formulation, de telle sorte qu'il se forme des chambres de substance active séparées.

10 Pour fabriquer un emplâtre comportant trois chambres de substance active et ayant une surface de contact d'environ 20 cm² pour chaque gramme de formule de substance active, on découpe à la matrice l'emplâtre pour lui donner la forme des modèles décrits sur les figures 8, 9 ou 11.

15 Le système thérapeutique transdermique a une surface de contact active pour la libération de substance active d'environ 60 cm², et il libère in vivo, en 24 heures, 30 mg de nitroglycérine à travers la peau humaine intacte.

25 Exemple 2 : On fabrique un système transdermique avec deux formules différentes d'une substance active, de la manière suivante : on fabrique une formule de réservoir en dispersant de la nitroglycérine à 10 % sur lactose dans de la paraffine fluide avec addition d'acide stéarique colloïdal comme stabilisant. La concentration de la nitroglycérine est ajustée à 5 % P/P.

30 On fabrique de la même façon une formule de réservoir en utilisant une paraffine épaisse.

35 On applique sur un film de polyester siliconé une

colle de polyisobutylène, et on la stratifie avec un film de copolymère éthylène-acétate de vinyle (EVA) de 50 microns d'épaisseur, une bande restant exempte de colle sur un côté.

5 Sur le côté copolymère EVA du stratifié, on applique les unes à côté des autres à chaque fois une portion de 750 mg des deux formules de réservoir, on les recouvre d'un film de polyester thermosoudable et on les scelle sur le bord ainsi qu'entre les deux portions, de façon à ce
10 qu'il se forme un système ayant deux chambres de 15 cm² chacune.

Le système découpé à la matrice possède une surface libérant la substance active de 30 cm² et il présente une libération de la substance active différente pour les deux
15 chambres.

Exemple 3 : On fabrique un système transdermique contenant deux substances actives différentes de la manière suivante :

on épaissit à l'état de gel une solution de
20 lynestrénol à 5 % P/P dans de l'éthanol avec de l'hydroxypropylcellulose.

De la même manière, on prépare un gel de 1 % P/P de mestranol dans de l'éthanol. On fabrique un système transdermique avec les feuilles et l'adhésif de l'exemple
25 2 en remplissant une chambre d'une surface de 10 cm² de 200 ml de gel de lynestrénol et une deuxième chambre d'une surface de 5 cm² de 100 mg de gel de mestranol.

Le système découpé à la matrice présente deux chambres de tailles différentes ayant une surface totale
30 de 15 cm² et il libère simultanément sur la peau deux substances actives différentes après l'application.

Exemple 4 : On fabrique un système transdermique ayant un début d'action accéléré de la manière suivante.

On prépare une formule de réservoir de substance
35 active conformément à l'exemple 1. On prépare de la même

manière une formule de réservoir de substance active, mais en remplaçant 5 % P/P de l'huile de silicone par du sulfoxyde de diméthyle.

5 Avec des feuilles et des adhésifs identiques à ceux de l'exemple 1, on fabrique un système transdermique qui présente quatre chambre ayant chacune une surface de 10 cm² et qui contient par chambre 500 mg de formule de réservoir. Trois chambres sont remplies de la première
10 formule de réservoir et la quatrième contient la deuxième formule avec du sulfoxyde de diméthyle.

Le système découpé à la matrice, ayant une surface totale de 40 cm², présente initialement, en raison des propriétés favorisant la perméation du sulfoxyde de diméthyle, une libération de substance active plus élevée
15 et ultérieurement une libération de substance active qui reste constante à un niveau inférieur.

REVENDICATIONS

1. Emplâtre transdermique ou dermique pour l'administration d'une quantité contrôlée de substance active, qui se compose :

(1) d'une couche de recouvrement (3) fermée et imperméable à la formulation de substance active,

(2) d'une couche perméable (4) à la substance active, constituée d'une matière membraneuse, qui est liée sur un côté à la couche de recouvrement (3) et forme un réservoir pour la formulation de substance active,

(3) d'un réservoir (2) contenant la formulation de substance active,

(4) d'une couche adhésive (5) sur le côté opposé de la couche perméable (4) à la substance active, qui est tournée vers la surface d'application, et

(5) d'une couche protectrice éliminable (6) sur la couche adhésive,

caractérisé en ce que le réservoir (2) pour la formulation de substance active est subdivisé en plusieurs chambres (8) par des jonctions (9) entre la couche de membrane (4) et la couche de recouvrement (3).

2. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les jonctions (9) entre la couche perméable (4) à la substance active et la couche de recouvrement (3) sont des nervures, des cordons de soudure ou des cordons de scellement.

3. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la surface effective de libération de la substance active n'est pas supérieure à 20 cm².

4. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la surface de contact effective de libération de la substance active de chaque chambre individuelle n'est pas supérieure à 13,3 cm².

5. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la formulation de substance active est contenue dans trois chambres.

5 6. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la formulation de substance active est contenue dans trois chambres qui sont des parties séparées par des cordons de scellement d'une disposition circulaire.

10 7. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la formulation de substance active est contenue dans trois chambres rectangulaires ou quadratiques, juxtaposées, qui sont séparées par des cordons de scellement.

15 8. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les chambres contiennent des formulations de substance active ayant des teneurs différentes en substance active.

20 9. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les chambres contiennent de la nitroglycérine, de l'arécoline, de la scopolamine et de l'oestradiol.

25 10. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les chambres contiennent de la nitroglycérine à des concentrations différentes.

11. Emplâtre transdermique ou dermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les chambres contiennent des substances actives différentes.

FIG.1

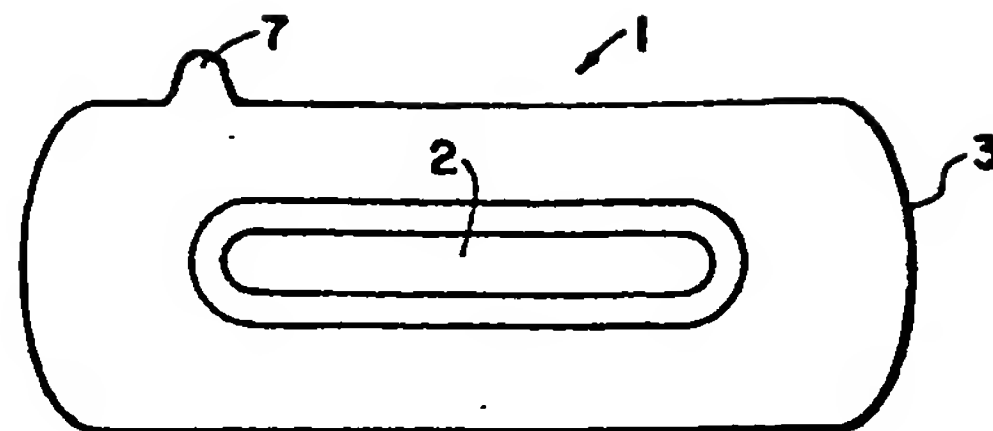


FIG.2

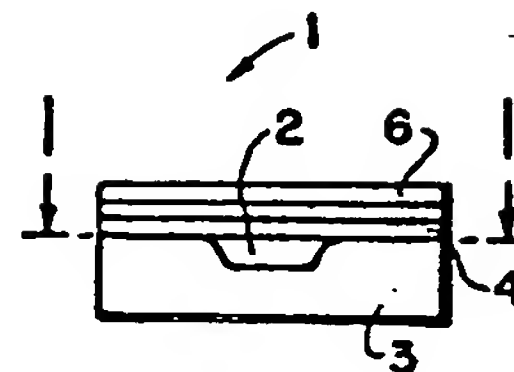


FIG.3

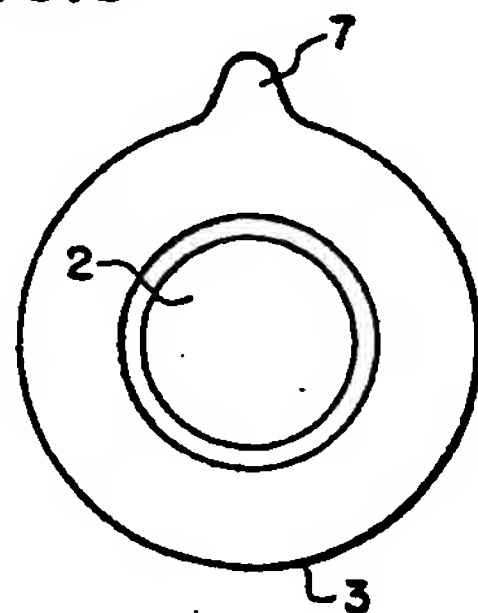


FIG.4

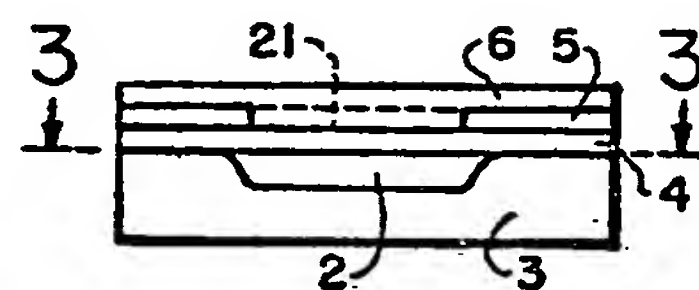


FIG.5

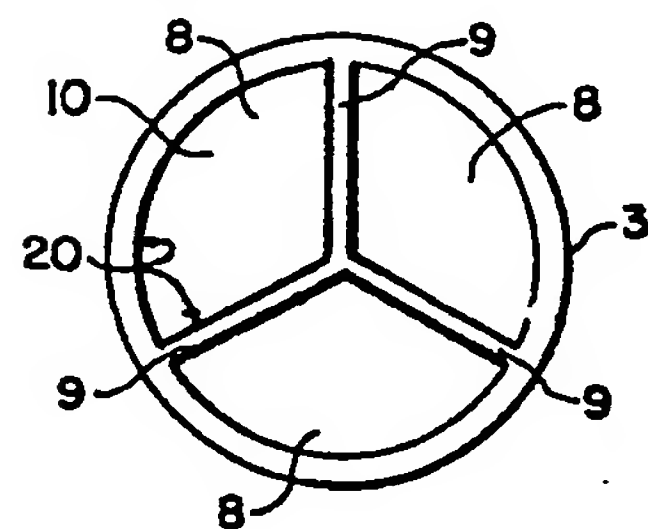
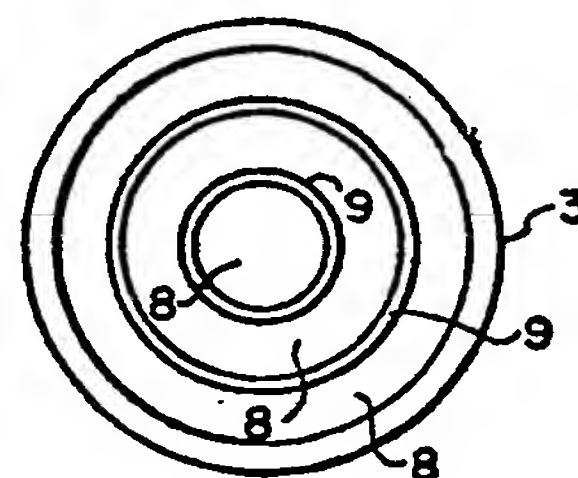


FIG.6



PL. KI/5

FIG.7

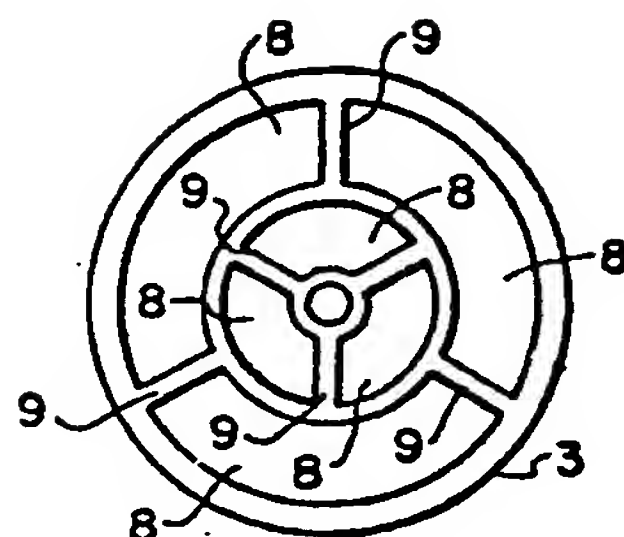


FIG.8

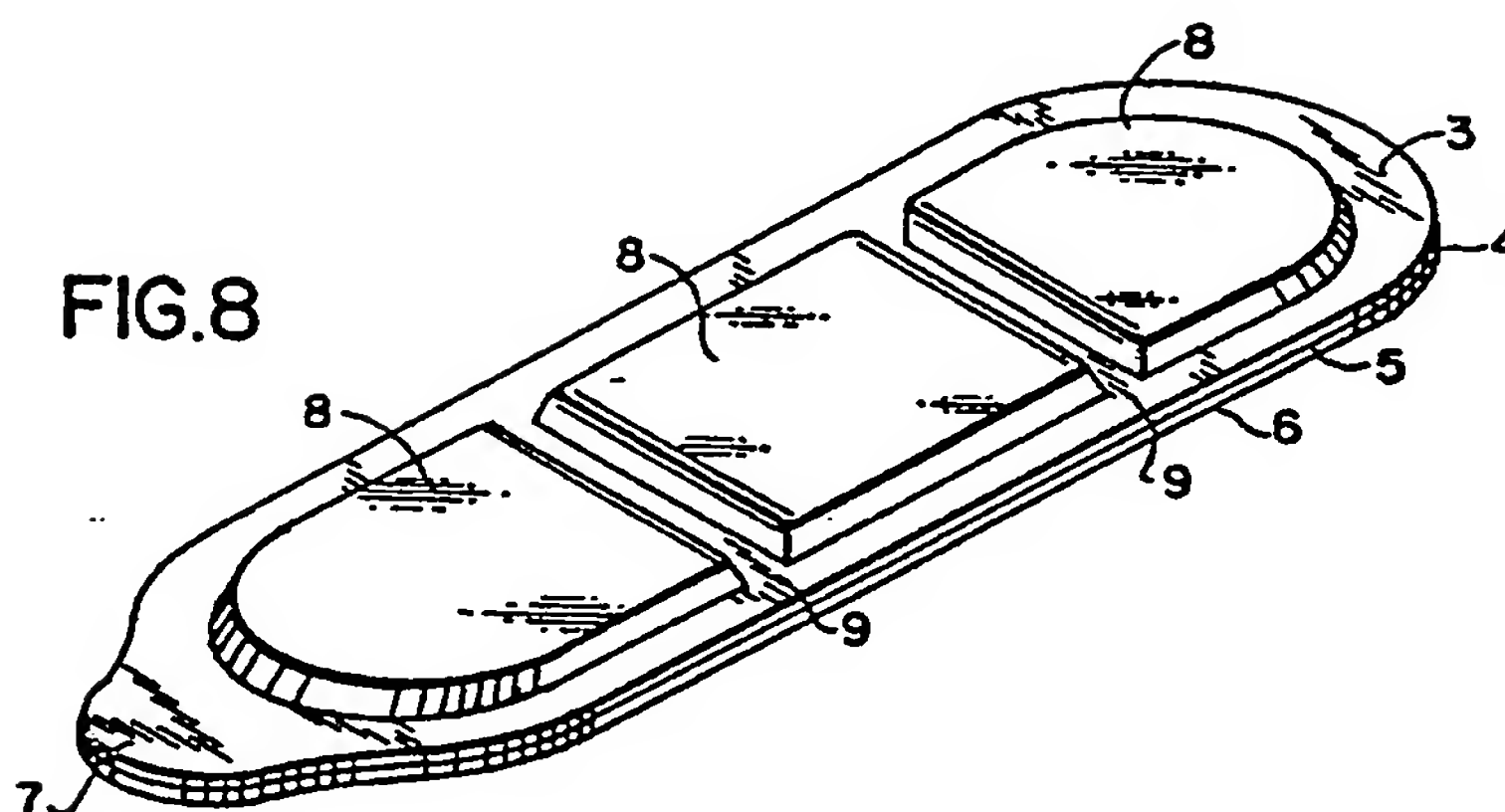
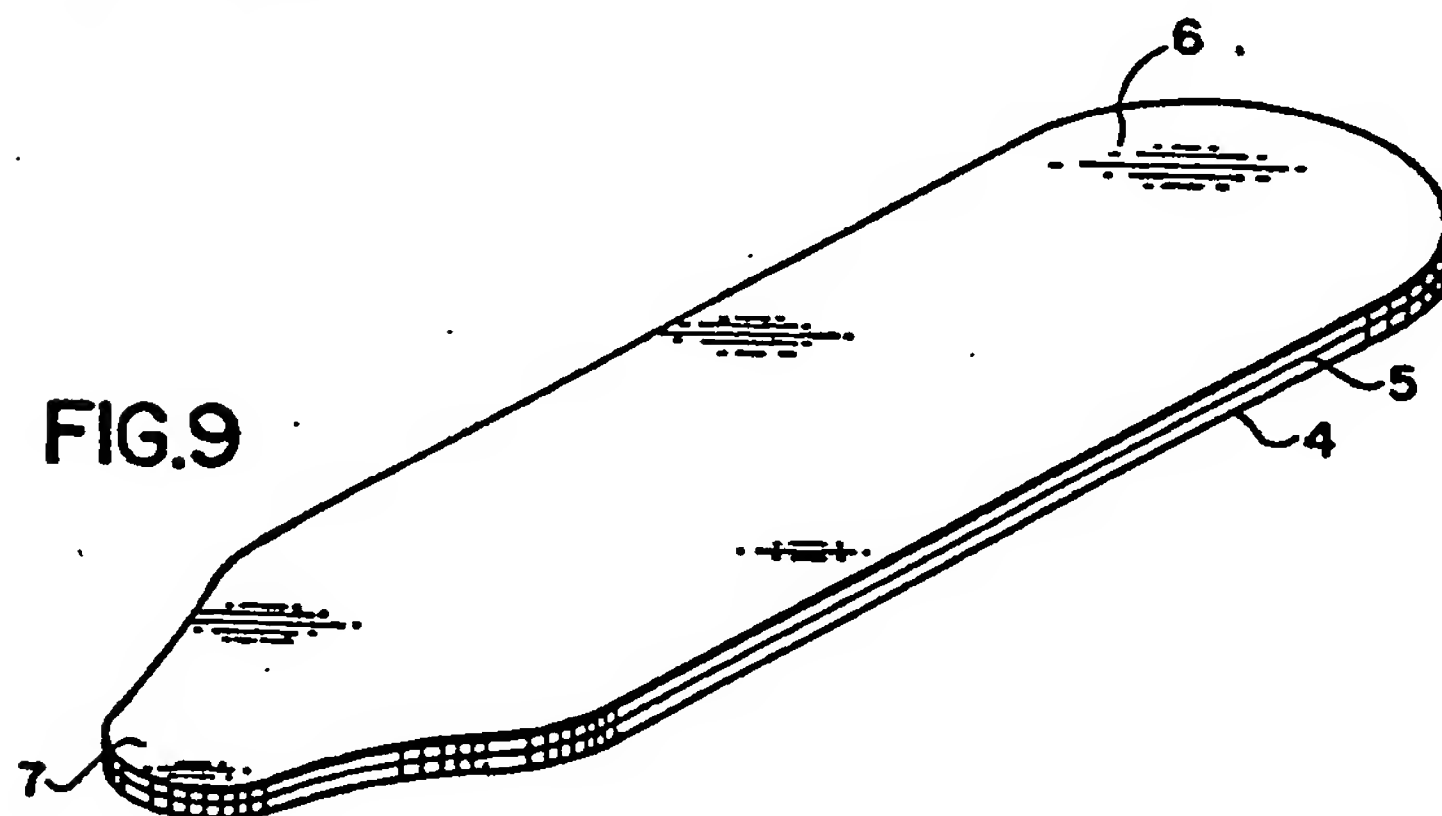


FIG.9



PL.III/5

FIG.10

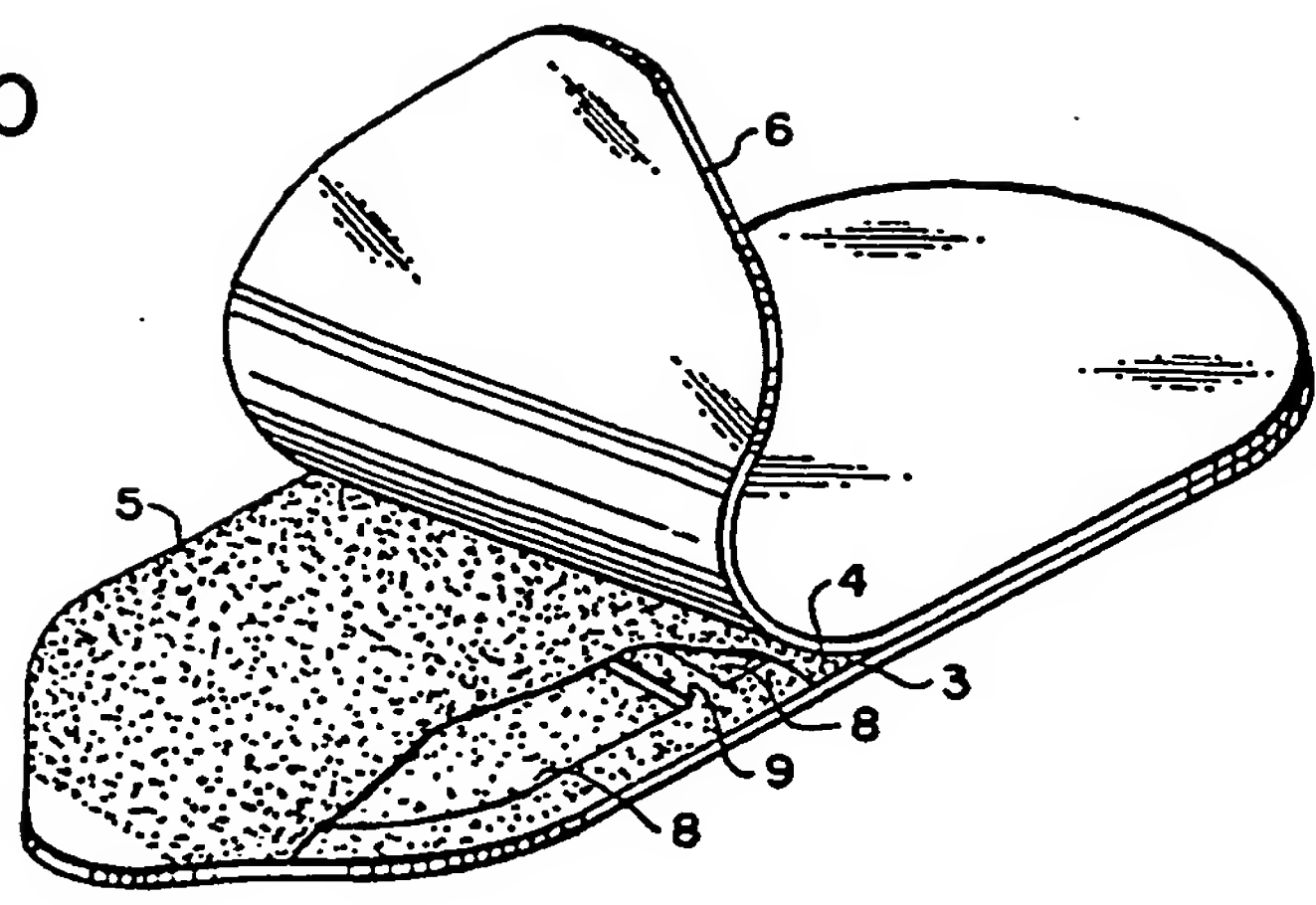


FIG.11

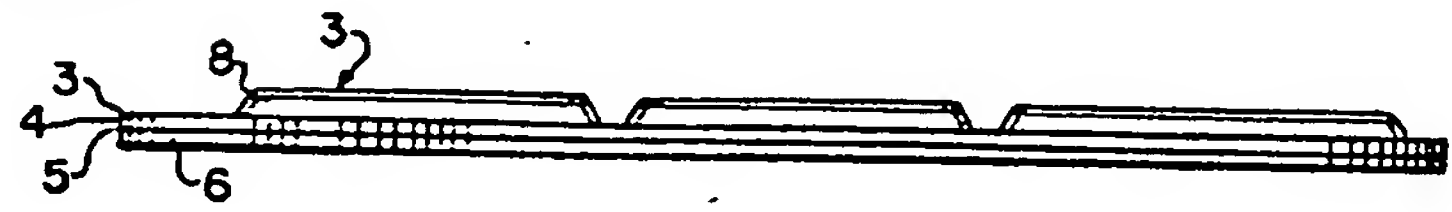
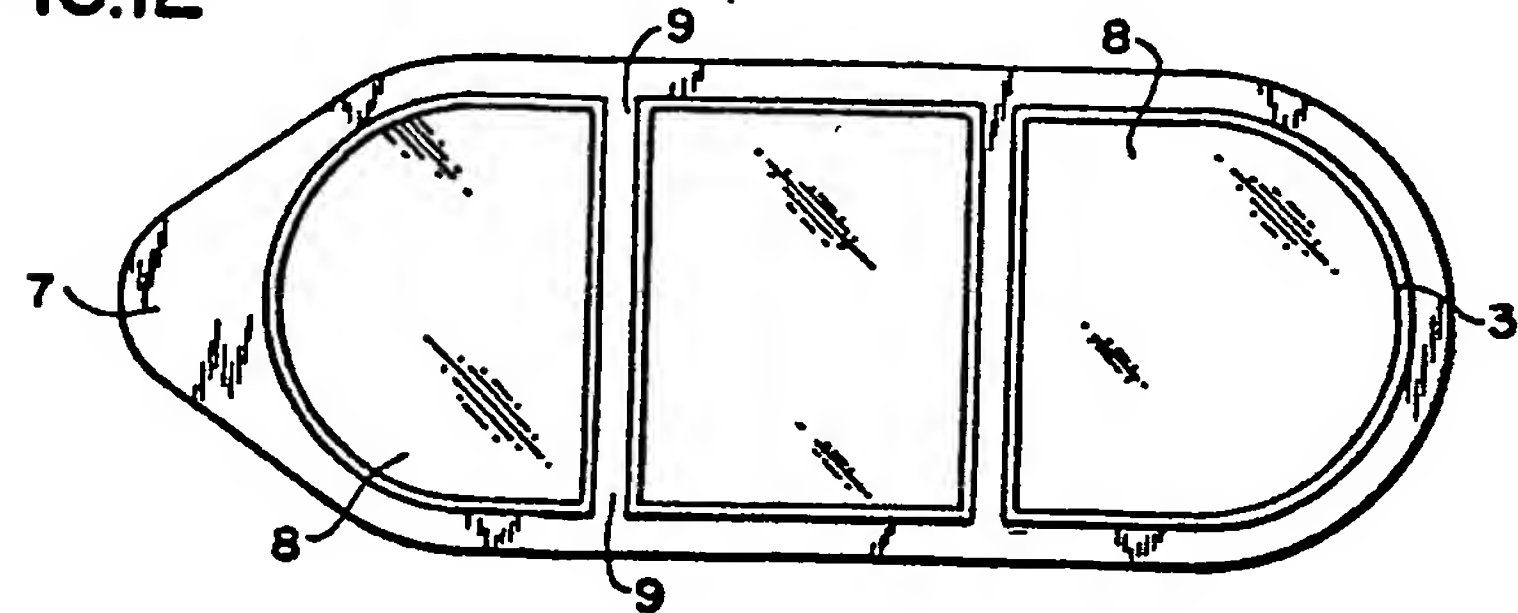


FIG.12



PL. IV /5

FIG.13

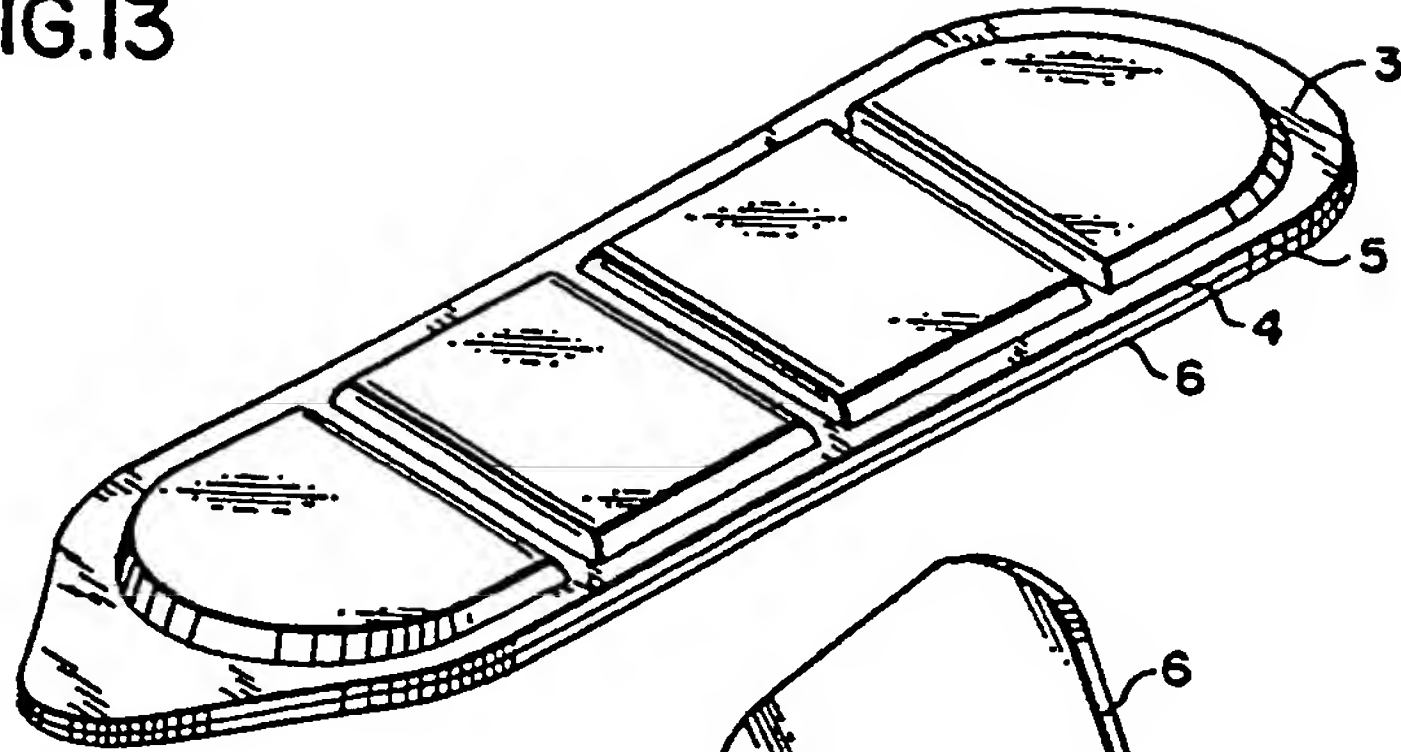


FIG.14

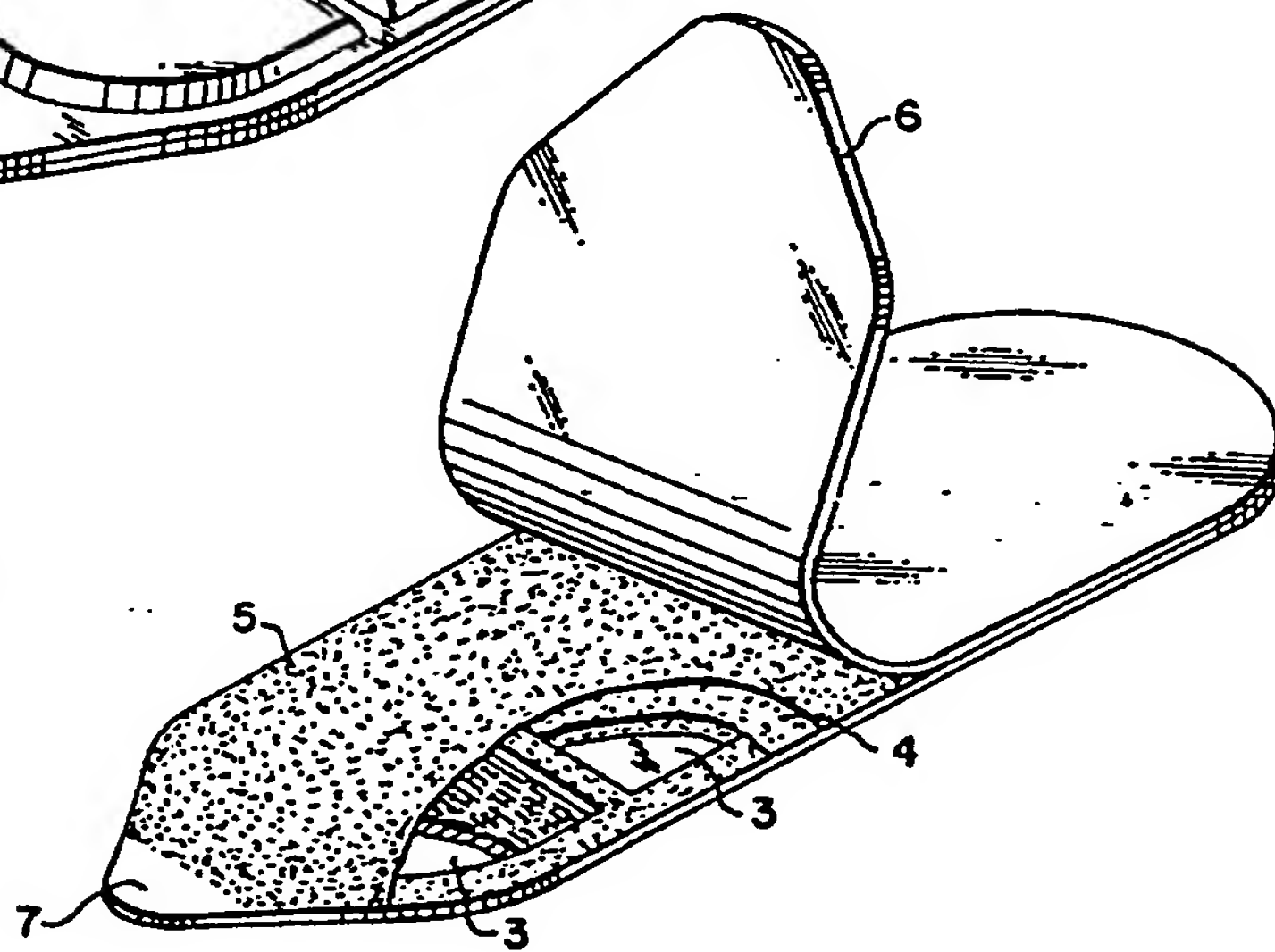


FIG.15

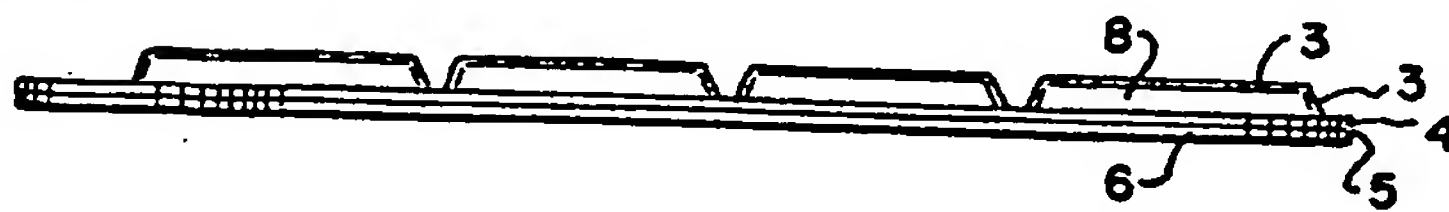


FIG.16

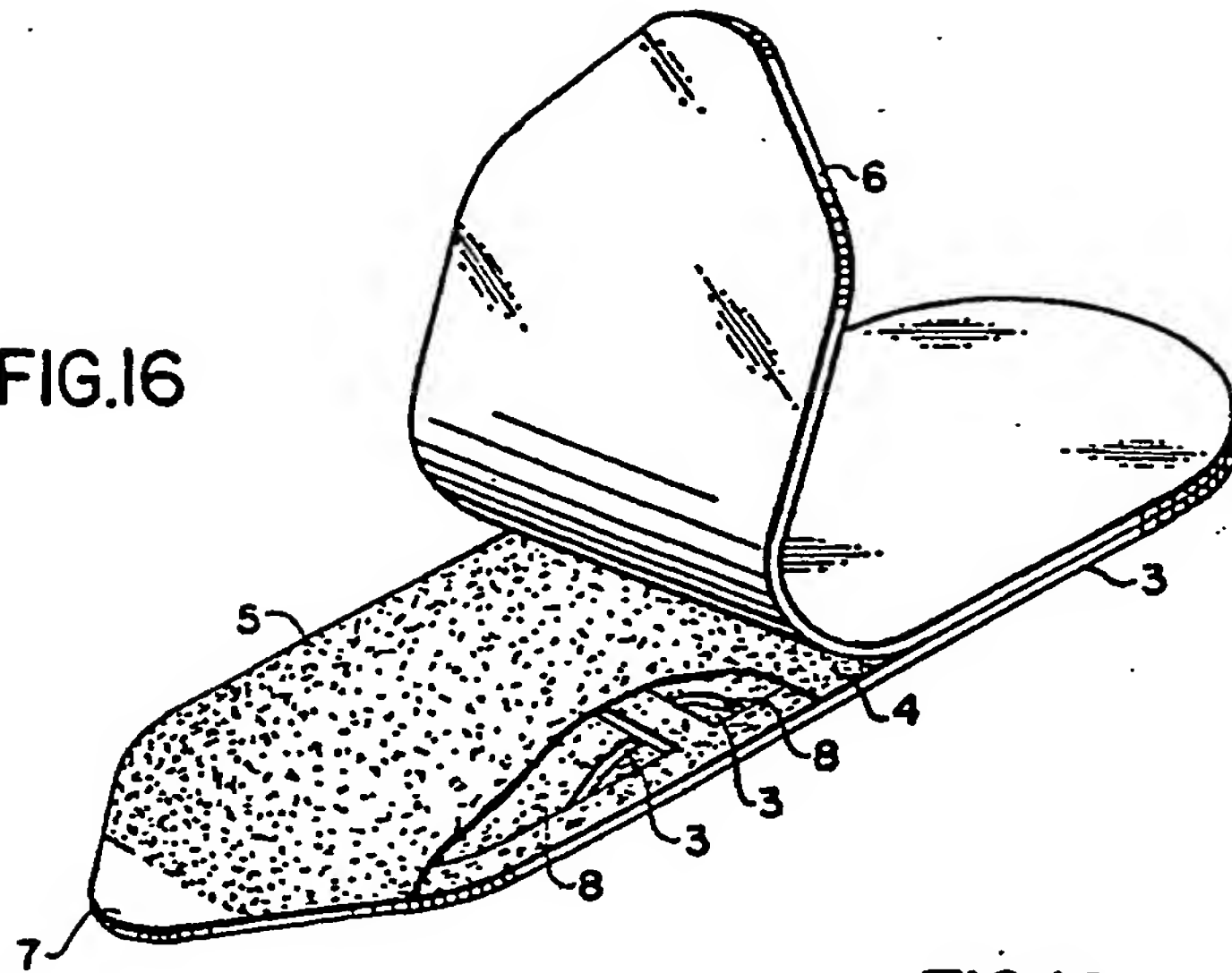


FIG.18

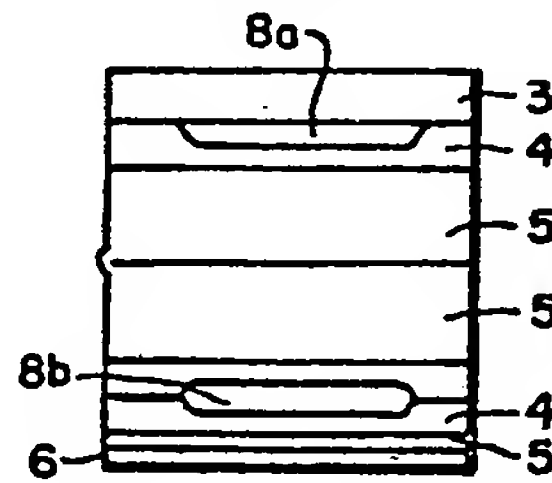


FIG.17

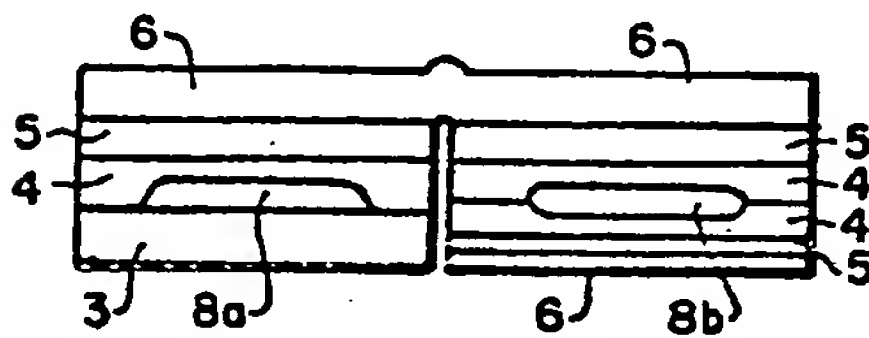


FIG.19

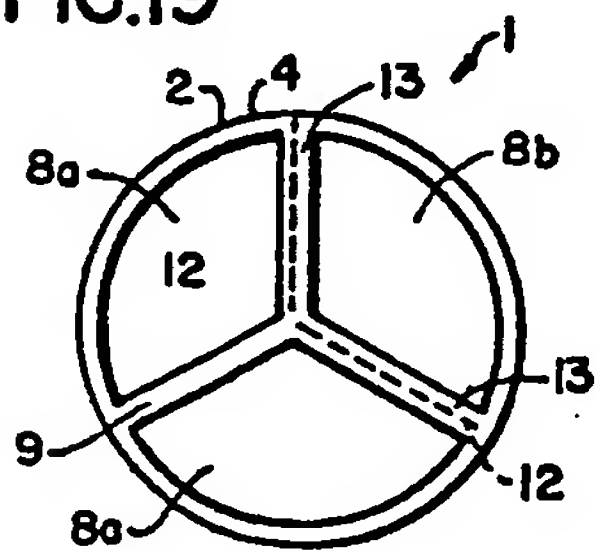


FIG.20

